

SENSIBILIDAD A LA HISTOPLASMINA EN ALGUNAS LOCALIDADES DEL PERU

Dr. ALFONSO BOURONCLE CARREON

Desde los estudios de STRONG, DARLING y ROCHA LIMA (1, 2), en que se establecen las características clínicas y el origen micótico de la histoplasmosis, se han realizado numerosos estudios para conocer los diferentes aspectos tanto clínicos y patógenos como epidemiológicos de la enfermedad, habiéndose, con el tiempo, aclarado y precisado los conceptos que se tenía de esta afección, tanto en el pronóstico cuanto a su frecuencia y distribución.

El agente etiológico es el *Histoplasma Capsulatum*, hongo que ha sido clasificado dentro de los órdenes auxiliares, en el género *Histoplasma*, (3) pero, en el Congreso de Microbiología de Río de Janeiro en 1950, se recomendó que fuera incluido en la Clase de *Phycomycetes*, Subclase *Zygomycetes* y Orden de *Entomophthorales*, junto con el *Paracoccidioides brasiliensis* (4). De acuerdo a los estudios de CAMPBELL (5), este hongo, posee dos componentes antigénicos: las fracciones 0.1 y 0.4, produciéndose la primera en mayor cantidad en el estadio levaduriforme, y dando lugar a reacciones alérgicas en las formas incipientes de histoplasmosis y reacción cruzada con concidioido-micosis e infecciones cutáneas de blastomicosis; la segunda fracción se produce mayormente en la fase mycelial, siendo sus reacciones de carácter específico; por la forma de preparación y asociación de estas fracciones se acepta que la histoplasmina produce reacciones específicas en la histoplasmosis.

En los estudios del hongo en el organismo, se le observa como un cuerpo endocelular de una a cinco micras de tamaño (2,6,7,8,9,10,11, 12).

Existe en vastas áreas, donde ha sido cultivado, a partir de muestra de tierra, polvo, etc. (13, 14, 15, 16, 17); también se pensó si existía algún animal como reservorio, pero los estudios hasta la fecha (2, 7, 16, 18, 19, 20, 21), demuestran tan sólo, que existen varias especies animales susceptibles a la infección, tanto espontánea como experimental (18), y que el mecanismo de infección es similar tanto para la especie humana como para los animales, planteándose la hipótesis de que el agua contaminada puede ser uno de los mecanismos de infección (22).

Al estudiarse la biología del *Histoplasma* (19, 23), se ha demostrado su prolongada sobrevivencia en relación a bajas temperaturas, estableciéndose que su desarrollo está condicionado por dos factores, temperatura y humedad (19), habiéndose establecido en algunas zonas, el carácter ciclico estacional que sigue la infección, siendo mínima en invierno, incrementándose en primavera, para llegar al máximo en el verano.

La puerta de entrada de la infección, puede ser: cutáneo-mucosa, respiratoria o digestiva (4, 8, 16), siendo el período de incubación de una a tres semanas (16).

Su localización es fundamentalmente retículo endotelial, siendo los ganglios linfáticos los más afectados, en menor proporción, la casi totalidad de órganos (24, 25, 26, 27, 28). La localización pulmonar, de gran importancia en nuestro medio por la posibilidad de confusión diagnóstica con tuberculosis, sólo se presenta en, aproximadamente, el 20% de los casos, dando lugar a múltiples focos con reacción inflamatoria, los que pueden evolucionar, sea hacia la destrucción del parenquima, presentándose lesiones cavitarias (29), sea hacia la formación de granulomas (30) o tejidos fibrosos, que adoptan diferente morfología y, en la mayor parte de los casos, involucionan los procesos inflamatorios dejando como secuela, uno o múltiples nódulos que se calcifican progresivamente.

La descripción clínica y radiológica de la histoplasmosis, el aporte del laboratorio, la terapéutica, e intervenciones quirúrgicas, han sido motivo de múltiples publicaciones que no es del caso repetir (2,6,8,9,11, 13,17,25,27,28,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43).

Algunos investigadores hacen notar la asociación de tuberculosis con afecciones micóticas, entre las cuales han observado varios casos de histoplasmosis, constatando, que la evolución de la primera afección es más acelerado y de mal pronóstico (44). Así, ZIMMERMAN (30)

manifiesta, que no se debe usar indiscriminadamente el término de tuberculosis, sino precisar el diagnóstico, ya que de 35 exeresis de "granulomas" pulmonares, se encontró, que 3 correspondían a coccidioidomicosis y 19 a histoplasmosis.

Igualmente se ha planteado la hipótesis de si la infección confiere inmunidad (16), sin que se haya llegado a ninguna conclusión.

El concepto sobre la enfermedad y su frecuencia, ha variado con el tiempo debido a los estudios realizados, y de ser considerada como una afección rara y de pronóstico fatal (45), hoy día se le considera que existe en forma endémica y atacando a grandes porcentajes de población en vastas áreas y con una letalidad mínima (14).

La histoplasmosis, ha sido identificada en diferentes países y continentes, tanto en sus formas clínicas como en sus reacciones alérgicas; MOCHI (46), realiza un estudio de la distribución geográfica, estableciendo que el continente más afectado es América, en especial Norte-América en el valle del Missisipi, y en menor proporción la casi totalidad de Centro y Sud-América; en Europa han sido descritos algunos casos (31, 47, 48), pero corresponden a personas que contrajeron la afección en otros continentes. En la Unión Sud-Africana, la incidencia parece ser baja (49), existiendo en los otros continentes muy pocos trabajos que permitan un mejor conocimiento del problema; estos estudios, han sido corroborados por diversos investigadores (18,19,22,37, 51,52,53,54,55,56,57,58,59,60).

En los últimos años, se ha dado especial énfasis a la investigación de las pruebas cutáneas con histoplasmina, complementándola en algunas oportunidades con las pruebas de fijación de complemento y precipitinas; estas investigaciones han sido realizadas en algunas oportunidades con histoplasmina solamente; otras veces, en prueba simultánea con tuberculina u otros antígenos de origen micótico, estas encuestas han sido realizadas en diferentes colectividades que agrupaban generalmente varios miles de examinados, lo cual ha permitido tener un mejor conocimiento de la epidemiología de la enfermedad. FURCOLOW (61), KELLY (62), ZEIDBERG (19) y otros, han observado que la infección es factible a cualquier edad, habiéndose encontrado 24.7% en menores de un año en una colectividad que dió 71.6% de reactores positivos en 5.044 pruebas en diferentes grupos de edad (19). El más alto porcentaje encontrado ha sido de 93.5% de positividad por HIGH, ZWERLING y FURCOLOW, encuesta realizada en 15,980 niños. Los porcentajes obtenidos generalmente son altos en las zonas de gran ende-

micidad, siendo fluctuantes en otras zonas (8,17,18,50,51,52,53,54,55,63) en nuestro medio hemos encontrado en la ciudad de Iquitos 37.% de positividad (60). EMMONS y colaboradores (21) sugieren que el estudio de determinados órganos (hígado, bazo, etc.), en perros y gatos, pueden servir como índice para conocer la presencia del histoplasma en un área.

No se ha podido determinar el tiempo que dura la alergia, presumiblemente varios años, pero en algunos casos se pierde con el tiempo (19); tampoco se ha podido determinar el tiempo que es necesario para que se manifieste la alergia.

En las investigaciones realizadas con varios antígenos, se ha probado la especificidad de la histoplasmina; que la blastomicina puede dar reacción cruzada en caso de histoplasmosis (61) y en U.S.A. se ha observado el predominio de la infección en los primeros grupos de edad, elemento diferente al viraje tuberculínico, que se manifiesta a partir de los 20 años.

Se considera que no existe susceptibilidad racial ni de sexo.

En nuestro medio la histoplasmosis no ha sido mayormente tomada en cuenta al igual que las micosis; existiendo hasta la actualidad tan sólo dos trabajos, uno de orden clínico (57) y otro de estudio de la sensibilidad (56).

El Departamento de Epidemiología de la División de Tuberculosis, en el deseo de conocer los problemas existentes en nuestro país en relación a la patología respiratoria, ha comenzado a realizar algunas encuestas, cuyos primeros resultados presentamos a continuación.

El material que ha sido empleado en todos estos estudios, con excepción del grupo en el cual se usaron varios antígenos, nos fue suministrado gentilmente por la casa Lilly, y diluido al 1/500 en suero fisiológico (Abbott). En la encuesta que expresamos en el cuadro N° 7, los antígenos, histoplasmina y blastomicina, nos fueron proporcionados por Parke Davis, coxidiodina por Cutter Laboratories y el suero por Abbott.

La técnica empleada fue la misma que se usa para las pruebas tuberculínicas e igualmente la interpretación de las lecturas.

En Mayo del pte. año, realizamos una encuesta en la ciudad de Iquitos con la colaboración del personal sanitario de dicha ciudad, habiéndose realizado 910 determinaciones, se encontraron 337 reactores positivos, o sea 37%.

CUADRO N° 1

Resultado de la reacción con histoplasmina en la ciudad de Iquitos.

Grupos de edad	H O M B R E S			M U J E R E S			Total de observ.	N° de react. + y %	
	Total de examinados	N° de react. posit. a Histoplas. y %		Total de examin.	N° de react. posit. a Histoplas. y %				
1 — 4	12	—	0x	7	—	—	19	—	—
5 — 9	6	1	16.6	6	1	16.6	12	2	16.7
10 — 14	212	70	33.0	17	5	29.4	229	75	32.8
15 — 19	340	141	41.4	53	33	62.3	393	174	44.3
20 — 24	131	42	32.0	4	—	—	135	42	31.1
25 -- 29	45	19	42.2	—	—	—	45	19	42.2
30 — 34	24	8	33.3	—	—	—	24	8	33.3
35 — 39	21	6	28.6	—	—	—	21	6	28.6
40 — 44	11	7	63.6	—	—	—	11	7	63.6
45 — 49	5	1	20.0	—	—	—	5	1	20.0
50 — 54	8	1	12.5	—	—	—	8	1	12.5
55 -- 59	--	—	—	2	1	50.0	2	1	50.0
65 — 69	1	—	—	2	1	50.0	3	1	33.3
60 -- 64	3	—	—	—	—	—	3	—	—
TOTAL . . .	819	296	36.1	91	41	45.1	910	337	37.0

(x) Corresponde al porcentaje.

Este grupo de examinados estuvo constituido por:

Escolares de secundaria.

Reclusos de la cárcel.

Hospitales.

En los primeros fueron examinados 593 alumnos: 526 varones y 67 mujeres; del total 243 fueron reactores positivos o sea, el 41%; las edades de este grupo fueron de 12 a 20 años.

En la cárcel se examinaron 149 personas: 148 varones y 1 mujer y se obtuvo el 35.6%, con edades superiores a los 20 años.

El tercer grupo fué de personas internadas en los Hospitales de Belén, Militar y Naval. En este último fué examinado también el personal del servicio, incluyendo al cuerpo médico, en total 168 personas, 145 varones y 23 mujeres; se encontró 24.4% de positivos de toda edad, siendo el mayor de más de 20 años.

Desgraciadamente este estudio no fue complementado con un examen radiológico.

Posteriormente, este mismo trabajo lo realizamos en Lima en dos grupos de escolares; unos fueron sometidos exclusivamente a la reacción con histoplasmina y otros con histoplasmina y tuberculina.

C U A D R O N° 2

Reacción a la histoplasmina en escolares de primaria en Lima, por grupos de edad.

Grupos de edad	Total de examinados	Reactores positivos a la histoplas.	y	%
6 -- 8	615	19		3.1
9 -- 11	971	54		5.6
12 -- 14	663	33		5.0
15 -- 17	103	4		3.9
TOTAL	2352	110		4.7

C U A D R O N° 3

Reacción a la histoplasmina en escolares de primaria en Lima, distribuidos por lugar de nacimiento.

Lugar de nacimiento	Total de examinados	Reactores posit. a histoplasmin.	y	%
Lima, Callao y Balnearios	1,718	76		4.4
Otros lugares de la República	545	30		5.5
Ignorado	89	4		4.5
TOTAL	2352	110		4.7

C U A D R O N º 4

Reacciones a histoplasmina y tuberculina en escolares de primaria en Lima, distribuidos por grupos de edad y tipo de reacción.

Grupos edad	Histoplasmin. y tuberc. positivas	Histoplasmin. posit. y tuberc. negativa	Histoplasmin. neg. y tub. positivas	Histoplasmin. y tuberc. negativas	Total
3 -- 5	10 12.0 x	3 3.6	47 56.7	23 27.7	83
6 -- 8	19 5.1	2 0.5	219 58.4	135 36.0	375
9 -- 11	13 4.5	—	215 74.7	60 20.8	288
12 -- 14	3 2.4	—	98 79.0	23 18.6	124
TOTAL ...	45 5.2	5 0.6	579 66.5	241 27.7	870

(º) Corresponde al grupo de examinados.

(x) Corresponde al porcentaje.

C U A D R O N º 5

Sombras pulmonares encontradas en el examen foto-radiográfico.
Distribución por edad y reacción a la histoplasmina

Grupos de edad	Total de examinados	Histop. negat. y %	Histoplasmin. positív. y %
6 -- 8	615	10 1.6	— —
9 -- 11	971	13 1.3	2 0.2
12 -- 14	663	18 2.7	— —
15 -- 17	103	4 3.9	— —
	2352	45 1.9	2 0.09
TOTAL	2352	4.7	2.0

CUADRO N° 6

Sombras pulmonares encontradas en el examen foto-radiográfico en el grupo de sometidos a las pruebas de histoplasmina y tuberculina.

Distribución por grupos de edad.

Grupos de edad	Total de examinados	Histop. negativ. y tuberc. posit. y %	
3 — 5	83	—	—
6 — 8	375	5	1.3
9 — 11	282	3	1.1
12 — 14	124	3	2.4
TOTAL	870	11	1.3

Todos los escolares de esta encuesta fueron sometidos al examen foto-radiográfico; en el primer grupo se encontró 4.7% de reactores positivos, en el segundo 5.7, correspondiendo 5.2 a los reactores tanto de histoplasmina como tuberculina, y 0.6 a los que eran reactores positivos a histoplasmina y negativos a tuberculina, siendo el total de reactores positivos a histoplasmina el 4.96% que corresponden a 160 positivos, de 3,222 escolares estudiados.

De los 3,222 escolares, 58 alumnos presentan sombras pulmonares, y consideramos que estas corresponden a procesos tuberculosos, ya que la casi totalidad de ellos han sido histoplasmino-negativos, con excepción de dos escolares, cuyas imágenes pulmonares corresponden a tuberculosis de primo-infección.

En otra colectividad efectuamos en diferentes grupos un estudio con histoplasmina, coccidioidina y blastomicina, cuyos resultados se observan en el cuadro N° 7.

CUADRO N° 7

Resultado de las pruebas cutáneas con diferentes antígenos y suero fisiológico, y examen foto-radiográfico

Distribución por tipo de antígeno y grupos de edad.

Grupos de edad	HISTOPLASMINA		COCCIDIOIDINA		BLASTOMICINA	
	N° de examinados	N° de reactivos posit.	N° de examinados	N° de reactivos posit.	N° de examinados	N° de reactivos +
6 — 8	4	—	—	—	1	—
9 — 11	25	—	6	—	20	1
12 — 14	26	2	34	—	22	—
15 — 17	4	1	9	—	10	—
18 — 20	1	—	—	—	1	1
TOTAL	60	3—5.0x	49	—	54	2—3.7x

(x) Corresponde al porcentaje.

El Dr. W Vilchez a solicitud nuestra, realizó una encuesta similar en la ciudad de Ica, cuyos resultados se aprecian en el cuadro N° 8,

CUADRO N° 8

Encuesta con histoplasmina en la ciudad de Ica.

Grupos de edad	HOMBRES			MUJERES			TOTAL		
	Total de examinados	Nº de react. posit. a his-toplasm. y %		Total de examinados	Nº de react. posit. a his-toplasm. y %		Total de examinados	Nº de react. posit. y%	
1 año	3	—	—	2	—	—	5	—	—
1 — 4	14	1	7.1	9	1	11.1	23	2	8.7
5 — 9	154	3	1.9	79	—	—	233	3	1.3
10 — 14	301	—	—	62	—	—	363	—	—
15 — 19	48	1	2.1	27	1	3.7	75	2	2.7
20 — 24	25	2	8.0	36	1	2.8	61	3	4.9
25 — 29	21	1	4.8	27	1	3.7	48	2	4.2
30 — 34	9	—	—	6	—	—	15	—	—
35 — 39	4	—	—	11	—	—	15	—	—
40 — 44	5	1	20.0	10	—	—	15	1	6.7
45 — 49	2	—	—	7	1	14.3	9	1	11.1
50 — 54	4	—	—	3	1	33.3	7	1	14.3
55 — 59	1	—	—	1	—	—	1	—	—
60 — 64	1	—	—	1	—	—	2	—	—
65 — 69	—	—	—	281	—	—	1	—	—
TOTAL	592	9	1.5	—	6	2.1	873	15	1.7

117 niñas fueron examinadas en escuela rural clasificándose 63.49 y 5 niñas en los grupos 3-4-5 respectivamente (todas resultaron negativas).

Igualmente el Dr. Racca, realizó una pequeña encuesta en el personal de consultantes de la Unidad Sanitaria del Callao, habiendo rea-

lizado 89 pruebas, de las cuales 22 fueron positivos, lo que representa el 24.7%.

DISCUSION

Se ha efectuado el trabajo en cuatro diferentes ciudades del Perú, existiendo reactores positivos a la histoplasmina en todas ellas.

Los más altos porcentajes, 37%, han sido encontrados en la ciudad de Iquitos, y 24.7% en el Callao; consideramos que esta última cifra es bastante alta en relación a lo observado en Lima, a pesar de que las condiciones ambientales y de vida son similares, pero, por el poco número de observaciones efectuadas en el puerto, que engloba a personas de toda edad, consideramos que debe de ampliarse esta encuesta al igual que en Lima, en donde sólo han sido trabajados sujetos menores de los 17 años, por lo cual, creemos procedente que se investigue dicha alergia en otros grupos de edad, obteniendo la diferencia entre porcentajes, a través del cálculo del error standard de la diferencia, para ver si las cifras obtenidas son significativas o no, encontramos que sí, son cifras significativas las diferencias encontradas entre Iquitos y Lima.

$$\therefore \text{Dif.: } \pm \text{ E.S.} = 32.04 \pm 5.7 \quad (11.4)$$

E Iquitos e Ica

$$\text{Dif.: } \pm \text{ E.S.} = 35.3 \pm 5.7 \quad (11.4)$$

Esto nos está indicando la mayor endemividad existente en la ciudad de Iquitos.

No hemos realizado el cálculo con el Callao, debido a pequeño número de observaciones, al igual que las encuestas realizadas con Polastomicina y Coccidioidina.

CONCLUSIONES

De acuerdo a lo expuesto, se puede concluir lo siguiente:

1º— La histoplasmosis es una afección endémica en nuestro país, y es necesario mayores estudios para poder precisar con exactitud el área geográfica y la magnitud del problema en cada área.

2º— La región de la Selva, inclusive sus contrafuertes andinos son zona de gran endemividad, dando lugar a la frecuencia de reac-

ciones alérgicas y en algunos casos cuadros clínicos, sobre todo en el elemento foráneo.

3º— Hay pequeños elementos que nos indican a pensar que tanto la blastomicosis como coxidiomicosis y madurosos etc., son afecciones que existen en nuestro medio, pero que requieren de un exhaustivo estudio para el conocimiento del problema.

4º— Sería conveniente que los organismos estaduales o particulares, se interesen por este tipo de estudios para llegar a un efectivo conocimiento de la patología nacional.

Lima, 23 de setiembre de 1955.

B I B L I O G R A F I A

- 1.— DARLING S. T.— "A Protozoan General Infection Producing Pseudotubercles in the Lungs and Focal Necrosis in the Liver, Spleen and Lymphnodes". J.A.M.A. 46: 1283-1906.
- 2.— RUBINSTEIN P.— "Micosis Broncopulmonares". Edit. Beta 1954.
- 3.— VERNA L. C. y HERRERO F. J.— "Micología". Edit. El Ateneo — 1952.
- 4.— ZAPATER R. C.— "Micología Alergógica" — Edit. El Ateneo — 1953.
- 5.— CAMPBELL CH. C.— "Antigenic Fractions of Histoplasma Capsulatum". Amer J. Pub. Health. 43: 712 — 1953.
- 6.— BLUMBERG R. W.— "Histoplasmosis".— The Cyclopedia of Med. Surg. and Specialities 6: 799 — 1954.
- 7.— MENGES R. W. and COL.— "The Role of Animals in the Epidemiology of Histoplasmosis".— Amer. J. of Hygiene 59: 113 — 1954.
- 8.— KUZMA J. F.— "Histoplasmosis, The Pathologic and Clinical Findings" — Dis. of the Chest. 13: 338 — 1948.
- 9.— FORSEE J. H. and COL.— "Surgical Considerations in Focalized Pulmonary Histoplasmosis".— J. of Thor. Surg. 26: 131 — 1953.
- 10.— SHEFTS L. M. TERRILL and SWINDELL H.— "Scalene Node Biopsy" Am Rev. of tuber. 68: 505 — 1953.
- 11.— HALEY L. D.— "Pulmonary Mycoses and Diagnostic Laboratory".— Am J. Med. Technol. 18: 1 — 1952.
- 12.— FREOUR P. et CLAVELEAU.— "Note Sur La Trasmision Experimentale de l'Histoplasnose par Voie Pulmonaire" J. Franc Med. Chir Thorac 5: 578 — 1951.
- 13.— KIER J. H. and COL.— "Acute Bronchopneumonic Histoplasmosis Following Exposure to Infected Garden Soil" J.A.M.A. 155: 1230 — 1954.
- 14.— LOOSLI C. G. PRAKNOW J. I. and COL.— "Pulmonary Histoplasmosis in a Farm Family; A. Threeyear Follow — Up" — J. of Lab. and Clin. Med. 43: 669 — 1954.
- 15.— ZEIDBERG L. D. AJELLO L. and DILLON A.— "Isolation of Histoplasma Capsulatum from Soil". Am. J. Pub. Health 42: 930 — 1952.

- 16.— GRAYSTON J. T. and FURCOLOW M. L.— "The Occurrence of Histoplasmosis in Epidemics Epidemiological Studies".— *Am. J. Pub Health*. 44: 665 — 1954.
- 17.— FURCOLOW M. L. and GRAYSTON J. T.— "Occurrence of Histoplasmosis in Epidemics: Etiologic Studies—*Am. R. of Tuberc.* 68: 307 — 1953.
- 18.— FURCOLOW M. L. and MENGES R. W.— "Comparison of Histoplasmin Sensitivity Rates Among Human Beings and Animals in Boone County Missouri" — *Am J. Pub Health* 42: 926-1952.
- 19.— ZEIDBERG L. D. and DILLON A.— "Some Factors in the Epidemiology of Histoplasmin Sensitivity in Williamson Country Tennessee" *Am J. Pub Health* 41: 80 — 1951.
- 20.— PRIOR J. A. and COLE C. R.— "Studies on the Communicability of Histoplasmosis" — *Am. R. Tuberc.* 63: 538 — 1951.
- 21.— EMMONS C. W.; ROWLEY D. A. OLSON B. J. and COL.— "Histoplasmosis, Proved Occurrence of Inapparent Infection in Dogs, Cats and other animals" *Am J. Hyg* 61: 40 — 1955.
- 22.— METZLER D. F. RITTER C. and CULP R. L.— "Effect of Standard Water Purification Processes on the Removal of Histoplasma Capsulatum from Water".— *Am J. Pub. Health.* 44: 1305 — 1954.
- 23.— RITTER C.— "Studies of the Viability of Histoplasma Capsulatum and Tap Water".— *Am J. Pub. Health.* 44 — 1954.
- 24.— NEGRONI.— "Manifestaciones Cútaneo — Mucosas de la Histoplasmosis". *Anal. Acad. Nac. Med. (Madrid)* 68: 188 — 1951.
- 25.— BRACHETO-BRIAND D. y UGAZIO D. A.— "Histoplasmosis" *Anal. Inst. Med. Exp. (Bs. As.)* 2: 213 — 1950.
- 26.— BETTAG. O. T.— "Pulmonary Resection for Histoplasmosis A case report". *J. Thor Surg* 22: 434 — 1951.
- 27.— SHULL J. H.— "Human Histoplasmosis: Disease with Protean Manifestation often with Digestive System Involvement".— *Gastroenterology* — 25: 582 — 1953.
- 28.— BURTON C. T. and WALLERNBORN P. A.— "Histoplasmosis of the Larynx". *Virg. Med. Monthly* 80: 665 — 1953.
- 29.— BALCHUM E. G. and ZIMMERMAN J.— "Pulmonary Cavitation With Negative Sputum". *Dis. of the Chest.* 14: 33 — 1948.
- 30.— ZIMMERMAN L. E.— "Demonstration of Histoplasma and Coccidioides in So-Called Tubercumas of Lung Preliminary Report on 35 Cases".— *A.M.A. Arch Int. Med.* 94: 690 — 1954.
- 31.— JOHNSON H. E. and BATSON R. — "Benign Pulmonary Histoplasmosis".— *Dis of the Chest* 14: — 1948.
- 32.— WILSON H. M. and DURYEA A. M.— "Pulmonary Histoplasmosis: Report of a case long considered Tuberculosis Improved by Acti-Diene".— *Dis of the Chest.* 21: 346 — 1952.
- 33.— HUGHESS and COL.— "Resection for Mycotic Pulmonary Disease" — *Dis of the Chest.* 25: 334 — 1954.
- 34.— LOCKET S. and COL.— "Disseminated Histoplasmosis — *Brit Med. J.* 2: 857 — 1953.
- 35.— PRIOR J. H. SASLAW and COLE C. R.— "Experiences with Histoplasmosis". *An of. Int. Med.* Feb. 1954.

- 36.— MACKINNON J. N.— “Clasificación de las Micosis con Especiales Referencias a la Aspergilosis Pulmonar”.— Hoja Tisiolog. 9: 321 — 1949.
- 37.— GRASSET E. Et. FLEURY C.— “Conceptions Actuelles Sur L’Epidemiologie des Mycoses et leur rôle en pathologie pulmonaire”.— Praxis — 42: 285 — 1953.
- 38.— BAKER R. D.— “Resectable Mycotic Lesions and Acutely Fatal Mycosis — J.A.M.A. 150: 1579 — 1952.
- 39.— KURUNG J. M.— “The Isolation of Histoplasma Capsulatum from Sputum”. Amer. Rev. Tuberc. 66: 578 — 1952.
- 40.— PAREJA CORONEL A.— “Infiltración Pulmonar con Sensibilidad a la Histoplasmina”.— Clin Tisiol. (Ecuador) 7: 263 — 1952.
- 41.— SCHWARTZ S. A. and BARSKY.— “Report of 193 Marrow Biopsy Specimens Cultured for Histoplasma Capsulatum”.— Blood 7: 545 — 1952.
- 42.— HODGSON G. H. and COL.— “Pulmonary Histoplasmosis. Summary of data on Reported Cases a Report on two Patients Treated by Lobectomy”.— J.A.M.A. 154: 807 — 1951.
- 43.— MADRID G.— “La Micosis Pulmonares”.— Rev. Mex. de Tbc. y Ap. Resp. 9: 32 y 87 — 1948.
- 44.— GREER A. E.— “The Synergism Between Mycotic and Tuberculous Infections of the Lungs”.— Dis. of the Chest 14: 33 — 1948.
- 45.— MACKIE T. HUNTER T. W. and BROOKE C.— “Manual de Medicina Tropical”. Edit. Science Service wash 1946.
- 46.— MOCHI A. and EDWARDS P. Q.— “Geographical Distribution of Histoplasmosis and Histoplasmin Sensivity”.— Bull. World Health. Org. 5: 259 — 1952.
- 47.— ARBLASTER P. G.— “Pulmonary Histoplasmosis”.— Thorax 5: 333 — 1950.
- 48.— CROFTON J.— “A Probable Case of Pulmonary Histoplasmosis Diagnosed in England”.— Thorax 5: 340 — 1950.
- 49.— JACKSON F. J.— “Histoplasmosis in South Africa”.— S. Afr. Med. J. 26: 460 — 1952.
- 50.— MURPHY R. J. and COL.— “Preliminary Report of Histoplasmin and other antigen sensitivity in Nort Carolina”.— Am J. Pub. Health. 41: 1521 — 1951.
- 51.— MARSIAJ M. y COL.— “Primeiras Pesquisas sobre a Sensibilidade Cutanea á Histoplasmina no Estado do Rio Grande do Sul Suar Relacoes com as Lesoes Pulmonares Residuaais”.— Rev. Brazil Med. 7: 157 — 1950.
- 52.— TUCKER H. A.— “Histoplasmin Sensitivity and Pulmonary Calcifications Among 1.000 Residents of the Isthmus of Panama”.— Dis of the Chest 22: 514 — 1952.
- 53.— HALDE C. and REYES A. C.— “Histoplasmin and Coccidioidin Tusting in Philippine Tuberculosis Hospital”.— Am J. Trop. Med. and Hyg 2: 655 — 1953.
- 54.— CIVES A. R. GOULD E. y MELGAREJO M. S.— “Intradermo Reacción con Histoplasmina (Contribución al Estudio de la Histoplasmosis en el Paraguay)”.— Hoja Tisiol. 9: 354 — 1949.

- 55.— ARONSON J. D. and COL.— “The Geographic Distribution of Histoplasmin Sensitivity in Pennsylvania”.— *Penn. Med. J.* 56: 543 — 1953.
- 56.— ARELLANO C., ORIHUELA F., GALVEZ J. y BOURONCLE A.— “Pruebas de Sensibilidad Cutánea a la Histoplasmina”.— *Bol. Hosp. Sanat.* Nº 1 — 1: 3 — 1953.
- 57.— PASTOR M.— “Histoplasmosis en Caso Clínico”.— 8ª Reunión del Cap. Peruano del Am. Coll. of Chest Phy 9 Febrero 1955.
- 58.— DA SILVA J. C.— “Diagnóstico e Tratamento das Micosis Pulmonares”. *Rev. Paulist Med.* 38: 389 — 1951.
- 59.— CARVALLO DE A.— “Sobre a Histoplasmosse: 1º Conceito Moderne Histoplasmosse Maligna e Benigna. Histoplasmosse Infeceao. Histoplasmosse Pulmonar Benigna e Residual. 2º Estudo Baseado eb 1372 Individuos com 145 Reactores Positivos á Histoplasmina na Cidade do Rio de Janeiro”.— *Clin Tisiol. (Brazil)* 4: 35 — 1950.
- 60.— BOURONCLES A.— “Informe Sobre la Labor Desarrollada en la Ciudad de Iquitos”.— 14 de Mayo de 1955. M. de S. P. y A. S.
- 61.— FURCOLOW M. L. and COL.— “Incidence of Tuberculin, Histoplasmin and Blastomycin Reactors Among a Grup of School Children”.— *Am J. of Pub. Health* 43: 1521 — 1953.
- 62.— KELLY R. G. and WOODRUFF C. E.— “Sensitivity to Histoplasmin”.— *Am. J. of Hyg.* 61 — 269 ^a 1955.
- 63.— LOOSLI C. G. and COL.— “Epidemiological Aspects of Histoplasmin, Tuberculin and Coccidioidin Sensitivity”.— *Am. J. of Hyg* 53: 33 — 1951.
- 64.— SASLAW S. and PRIOR J. A.— “The Relations hip of Proved Histoplasmosis to Histoplasmin Skin Sensitivity in Ohio”.— *Ohio St. Med. J.* 46: 229 — 1952.